

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/039369 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/4045,  
7/48, A61J 1/06, A61K 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012099

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 50 646.9 30. Oktober 2002 (30.10.2002) DE  
202 17 814.5 18. November 2002 (18.11.2002) DE  
10/353,056 29. Januar 2003 (29.01.2003) US(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): ASAT AG APPLIED SCIENCE & TECHNOL-  
OGY [CH/CH]; Baarerstrasse 77, CH-6302 Zug (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMID, Hans, W.  
[CH/CH]; Riedmatt 5, CH-6303 Zug (CH).(74) Anwälte: WEICKMANN, Franz, Albert usw.; Weick-  
mann & Weickmann, Kopernikusstrasse 9, 81679 München  
(DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

## Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DAILY MELATONIN DOSING UNITS

(54) Bezeichnung: MELATONIN-TAGESDOSIERUNGSEINHEITEN

(57) Abstract: The invention relates to a single-use container for a topically applied medicament or cosmetic agent, comprising a single dose of melatonin or a melatonin derivative, which corresponds to a locally effective dose but does not have any systemic effect.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft einen Einwegbehälter für ein Arzneimittel oder kosmetisches Mittel zur topischen Applikation, enthaltend eine Einzeldosis an Melatonin oder einem Melatonin-Derivat, die einer lokal wirksamen Dosis entspricht, die aber keine systemische Wirkung hervorruft.



WO 2004/039369 A1

## **Melatonin-Tagesdosierungseinheiten**

### **Beschreibung**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft einen Einwegbehälter für ein Arzneimittel oder kosmetisches Mittel zur topischen Applikation, enthaltend eine Einzeldosis an Melatonin oder einem Melatonin-Derivat, die einer lokal wirksamen Dosis entspricht, die aber keine systemische Wirkung hervorruft.

10

Melatoninhaltige Mittel können für unterschiedliche medizinische und kosmetische Zwecke verwendet werden. Das Dokument DE 101 10 418.9 offenbart beispielsweise melatoninhaltige Zusammensetzungen für eine topische Anwendung auf der Haut und im Haar.

15

Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft einen Einwegbehälter für ein Arzneimittel oder kosmetisches Mittel zur topischen Applikation, enthaltend eine Einzeldosis an Melatonin oder einem Melatonin-Derivat, die einer lokal wirksamen Dosis entspricht, die aber keine systemische Wirkung hervorruft.

20

Der erfindungsgemäße Einwegbehälter ermöglicht die Applikation einer Dosis an Melatonin oder einem Melatonin-Derivat, die lokal wirksam ist, jedoch keine unerwünschte Veränderung des normalen Melatoninplasmaspiegels verursacht. Die erfindungsgemäß applizierte Einzeldosis an Melatonin oder einem Melatonin-Derivat verursacht beispielsweise keine signifikante Erhöhung des Melatoninplasmaspiegels.

25

Der Begriff "Melatonin oder Melatonin-Derivat", wie er im Rahmen dieser Anmeldung verwendet wird, umfasst Melatonin oder/und Melatonin-

30

Derivate sowie Salze, Ester oder Komplexverbindungen davon. Bevorzugte Melatonin-Derivate umfassen beispielsweise 5-Methoxytryptamin, 5-Methoxytryptophan, 5-Methoxytryptophol, 5-Methoxyindol-3-Essigsäure und 6-Hydroxymelatonin.

5

Die erfindungsgemäße Einzeldosis stellt eine Dosis dar, welche eine positive kosmetische oder/und therapeutische Wirkung ohne signifikante Veränderungen des Plasmaspiegels ermöglicht. Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Einzeldosis von etwa 0,001 bis etwa 1,0 mg Melatonin, mehr  
10 bevorzugt eine Einzeldosis von etwa 0,01 bis etwa 0,2 mg Melatonin. Je nach Anwendungsbereich bzw. Verwendungszweck des Mittels kann ein oder mehrmals täglich eine Einzeldosis appliziert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform entspricht die Einzeldosis einer Tagesdosis, besonders bevorzugt einer abends anzuwendenden Tagesdosis.

15

Das Arzneimittel oder kosmetische Mittel liegt bevorzugt als flüssige Formulierung vor. Für eine topische Applikation des Mittels sind beispielsweise Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Mikroemulsionen, Nanosysteme, Cremes, Gele, Lotionen, Sprays, Schäume oder Salben  
20 geeignet sowie jede andere Formulierung, welche topisch appliziert werden kann. Besonders bevorzugt liegt das Mittel in Form einer kosmetischen Lösung vor.

25

Das Arzneimittel oder kosmetische Mittel, welches im erfindungsgemäßen Einwegbehälter enthalten ist, kann, je nach Verwendungszweck, verschiedene Konzentrationen an Melatonin oder einem Melatonin-Derivat aufweisen. Bevorzugt enthält das Mittel eine Konzentration von etwa 0,001 bis etwa 0,01 % (Gew.), mehr bevorzugt von etwa 0,003 bis 0,004 % (Gew.) an Melatonin oder einem Melatonin-Derivat. Eine besonders  
30 bevorzugte Konzentration beträgt etwa 0,0033 % (Gew.).

In einer Ausführungsform enthält das therapeutische oder kosmetische Mittel Melatonin oder ein Melatonin-Derivat als einzigen Wirkstoff. Das Mittel kann darüber hinaus jedoch zusätzlich einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, wie etwa Vitamin A, Vitamin A-Säure oder andere Vitamin A-Derivate, Biotin oder/und Gingko Biloba.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Arzneimittel oder kosmetische Mittel eine Kombination der Wirkstoffe Melatonin oder Melatonin-Derivat mit Biotin oder/und Gingko Biloba. Die Wirkstoffe in dieser Ausführungsform können in verschiedenen Dosierungen vorliegen. Eine besonders bevorzugte Dosierung dieser Kombination beträgt von etwa 0,05 bis etwa 0,2 mg, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg Melatonin oder Melatonin-Derivat, von etwa 0,2 bis etwa 0,4 mg, besonders bevorzugt etwa 0,3 mg Biotin sowie von etwa 1,3 bis etwa 1,7 mg, besonders bevorzugt etwa 1,5 mg Gingko Biloba. Gingko Biloba kann hierbei beispielsweise als Extrakt, insbesondere als Trockenextrakt oder/und in Form einer oder mehrerer Inhaltsstoffe enthalten sein.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält das Mittel eine Kombination der Wirkstoffe Melatonin oder Melatonin-Derivat und Vitamin A, Vitamin A-Säure oder einem anderen Derivat des Vitamins A. In dieser bevorzugten Wirkstoffkombination beträgt die Dosierung von Melatonin oder Melatonin-Derivat bevorzugt von etwa 0,05 bis 0,2 mg, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg Melatonin.

Weiterhin kann das Arzneimittel oder kosmetische Mittel einen oder mehrere kosmetische oder/und pharmazeutische Hilfs- bzw. Zusatzstoffe enthalten, wie beispielsweise Verdickungsmittel, Mineralstoffe oder Duftstoffe.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann zur Förderung des Haarwachstums eingesetzt werden, insbesondere zur Prävention oder/und

Behandlung von Alopezie bei Männern oder bei Frauen. Besonders bevorzugte Indikationen sind die androgenetische Alopezie des männlichen Typs, die androgenetische Alopezie des weiblichen Typs, die diffuse Alopezie des männlichen Typs und die diffuse Alopezie des weiblichen Typs.

Der erfindungsgemäße Einwegbehälter kann je nach beabsichtigter Applikation bzw. Verwendungszweck unterschiedliche Volumina des Arzneimittels oder kosmetischen Mittels enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Einwegbehälter etwa 2,5 bis etwa 3,5 ml, bevorzugt etwa 2,9 bis etwa 3,2 ml des Mittels. Ein besonders bevorzugtes Volumen beträgt etwa 3,0 ml.

Das therapeutische oder kosmetische Mittel kann durch jedes geeignete Verfahren, das im Stand der Technik bekannt ist, abgefüllt sein. Bevorzugt ist das Mittel unter GMP-Bedingungen abgefüllt. Dadurch kann gewährleistet werden, dass das Mittel steril ist und sich bei einer Applikation des Mittels keine Probleme etwa im Hinblick auf bakterielle Kontamination ergeben.

Der erfindungsgemäße Einwegbehälter kann im Wesentlichen aus jedem beliebigen Material bestehen, insbesondere einem Material, das für die Verpackung von Lebensmitteln und pharmazeutischen Produkten zugelassen ist. Bevorzugte Materialien sind beispielsweise Kunststoffe bzw. Gemische aus Kunststoffen. Besonders geeignete Kunststoffe sind beispielsweise Polyethylen, Polyvinylchlorid, Polystyrol, Polypropylen, Polycycloolefine oder Mischungen bzw. Copolymere davon, besonders bevorzugt sind Polyethylen oder Polycycloolefine.

Der Einwegbehälter kann je nach erwünschter optischer Erscheinung transparent, nicht transparent, farblos oder farbig sein. Dem Kunststoff können beispielsweise beliebige Farbstoffe beigemischt sein, um einen

farbigen Behälter zu erhalten. Ein nicht transparenter Behälter wird bevorzugt dann verwendet, wenn das Mittel lichtempfindliche Substanzen enthält, da durch einen nicht transparenten Behälter zudem ein Lichtschutz erzielt werden kann.

5

Der erfindungsgemäße Einwegbehälter kann eine im Wesentlichen beliebige Form aufweisen. Beispiele für bevorzugte Behälter sind in den Figuren 1 und 2 veranschaulicht. Bevorzugt umfasst ein geeigneter Einwegbehälter einen Teil, in welchem das Mittel enthalten ist, und einen  
10 Einwegverschluss, welcher durch eine Sollbruchstelle mit dem unteren Teil verbunden ist.

Vorteilhafterweise wird eine einfache und sichere Handhabung bei der Verwendung des Behälters dadurch gewährleistet, dass er bevorzugt einen  
15 durch Drehen zu öffnenden Einwegverschluss an seinem Kopf aufweist. Somit kann der Behälter leicht geöffnet werden. Darüber hinaus kann das Mittel nach Öffnen nur bei Anwendung von Druck austreten. Dieser Druck kann beispielsweise beim Auftragen durch die Hand angewendet werden. Diese Eigenschaft ermöglicht es dem Anwender, das Mittel gezielt zu  
20 platzieren und gut zu dosieren. Wenn eine Applikation des Mittels auf die Kopfhaut bzw. die Haare erfolgen soll, kann der geöffnete Behälter wie ein Kamm direkt durch die Haare geführt werden. Dies ermöglicht eine leichte und sichere Handhabung des Behälters sowie eine richtige Dosierung des Mittels.

25

Je nach Verwendungszweck ist der Einwegbehälter durch eine Prägung oder Bedruckung beschriftet oder/und mit einem Etikett versehen.

Zwei oder mehrere Einwegbehälter können weiterhin miteinander trennbar  
30 verbunden sein. Bevorzugt sind 5 oder 10 Behälter miteinander verbunden und bilden eine Anordnung. Weiterhin kann ein Behälter oder eine

Anordnung von Behältern verpackt sein, bevorzugt in eine lichtdichte Verpackung, besonders bevorzugt beispielsweise in einen Aluminiumbeutel.

5 Mit dem Begriff "Aluminiumbeutel" wie er hierin verwendet wird, sind sowohl Beutel aus Aluminium als auch Beutel, welche beispielsweise an der Außen- oder Innenfläche mit Aluminium beschichtet sind, umfasst. Beispielsweise können Beutel aus einer oder mehreren Schichten von Kunststoff oder/und Papier mit Aluminium beschichtet sein. Ein bevorzugter Beutel umfasst z.B. eine Aluminium enthaltende, laminierte Folie, welche  
10 zusätzlich Polyethylen, Polyester oder/und Papier umfasst.

Eine Verpackung, insbesondere eine lichtdichte Verpackung, ermöglicht eine Lagerung über einen längeren Zeitraum, ohne Verlust der Wirksamkeit des Mittels. Weiterhin kann eine solche Verpackung einen Schutz vor  
15 Gasverlust bereitstellen.

Je nach Verwendungszweck kann ein Aluminiumbeutel, in welchen ein oder mehrere Einwegbehälter verpackt sind, bedruckt oder/und mit einem Etikett versehen sein.

20 In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verpackungseinheit, die mehrere Anordnungen von Einwegbehältern umfasst, bereitgestellt.

25 Die Erfindung wird weiterhin durch die beiliegenden Figuren 1 und 2 und Beispiele erläutert.

**Fig. 1** zeigt eine Anordnung von 5 trennbar verbundenen Einwegbehältern, welche eine bevorzugte Gestaltung aufweisen.  
30

1 A zeigt eine Vorderansicht, 1 B eine Draufsicht, 1 C eine Seitenansicht und 1 D eine perspektive Ansicht schräg von oben.

- 5 **Fig. 2 A** zeigt eine Vorderansicht eines einzelnen Einwegbehälters mit bevorzugter Gestaltung.
- 2 B** zeigt eine Vorderansicht einer Anordnung von 10 trennbar verbundenen Einwegbehältern, **2 C** zeigt eine Seitenansicht und **2 D** eine Draufsicht derselben Anordnung.

10

### Beispiele

#### **Beispiel 1: Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen Formulierung mit den Wirkstoffen Melatonin, Ginkgo Biloba und Biotin**

15

Die Zusammensetzung enthält 0,05 Gew.-% Ginkgo Biloba Trockenextrakt, 0,01 Gew.-% Biotin, 0,0033 Gew.-% Melatonin sowie weitere Zusatzstoffe, Wasser und Ethanol. Der pH-Wert der Zusammensetzung beträgt zwischen 3,5 und 4.

20

#### **Beispiel 2: Klinische Studie**

25

Die in Beispiel 1 beschriebene Zusammensetzung wurde in einer randomisierten Doppelblind-Studie mit Placebo-Kontrolle und einem Crossover-Design an 8 gesunden weiblichen Patienten getestet. Die Tagesdosis war 0,1 mg Melatonin (3 ml Zusammensetzung), die täglich für 14 Tage vor dem Schlafen auf die Kopfhaut aufgetragen wurde.

30

Urin und Blut der Patientinnen wurden gesammelt und einer Bestimmung von Melatonin bzw. dem Metaboliten 6-Hydroxymelatonininsulfat unterzogen.



Es wurde gefunden, dass die Melatoninplasmaprofile der mit Melatonin oder Placebo behandelten Patientinnen den in der Literatur beschriebenen Konzentration-Zeit-Profilen für endogenes Melatonin entsprachen. Dies belegt, dass die topische Applikation der Melatonin-enthaltenden Zusammensetzung für 14 Tage die endogene Melatoninsekretion nicht verändert.

Die Verabreichung der Zusammensetzung für 14 Tage führte zu keinem Anstieg der Melatoninkonzentration im Plasma bzw. der Konzentration von 6-Hydroxymelatonininsulfat im Urin über physiologische Konzentrationen hinaus. Die topische Applikation der Melatonin-enthaltenden Zusammensetzung war nicht mit Nebenwirkungen verbunden. Es wurden auch keine Wirkungen auf Reaktionszeiten oder kortikale Erregungsparameter gefunden.

15

Insgesamt ist festzustellen, dass die Verabreichung der Zusammensetzung keine systemischen Wirkungen induziert.

### Ansprüche

- 5 1. Einwegbehälter für ein Arzneimittel oder kosmetisches Mittel zur topischen Applikation, enthaltend eine Einzeldosis an Melatonin oder einem Melatonin-Derivat, die einer lokal wirksamen Dosis entspricht, die aber keine systemisch Wirkung hervorruft.
- 10 2. Behälter nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Einzeldosis von 0,001 bis 1,0 mg Melatonin oder Melatonin-Derivat beträgt.
- 15 3. Behälter nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Einzeldosis von 0,01 bis 0,2 mg Melatonin oder Melatonin-Derivat beträgt.
- 20 4. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Einzeldosis einer Tagesdosis entspricht.
- 25 5. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Mittel als flüssige Formulierung vorliegt.
- 30 6. Behälter nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die flüssige Formulierung eine Konzentration von 0,001 bis 0,01 % (Gew.) an Melatonin aufweist.

7. Behälter nach Anspruch 6,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass die flüssige Formulierung eine Konzentration von 0,003 bis  
0,004 % (Gew.) an Melatonin aufweist.

5

8. Behälter nach einem der vorherigen Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass das Mittel als einzigen Wirkstoff Melatonin oder ein Melatonin-  
Derivat enthält.

10

9. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass das Mittel als Wirkstoffe eine Kombination von Melatonin oder  
einem Melatonin-Derivat mit Biotin oder/und Gingko Biloba enthält.

15

10. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass das Mittel als Wirkstoff eine Kombination von Melatonin oder  
einem Melatonin-Derivat und Vitamin A, Vitamin A-Säure oder einem  
anderen Derivat des Vitamins A enthält.

20

11. Behälter nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er 2,5 bis 3,5 ml des Mittels enthält.

25

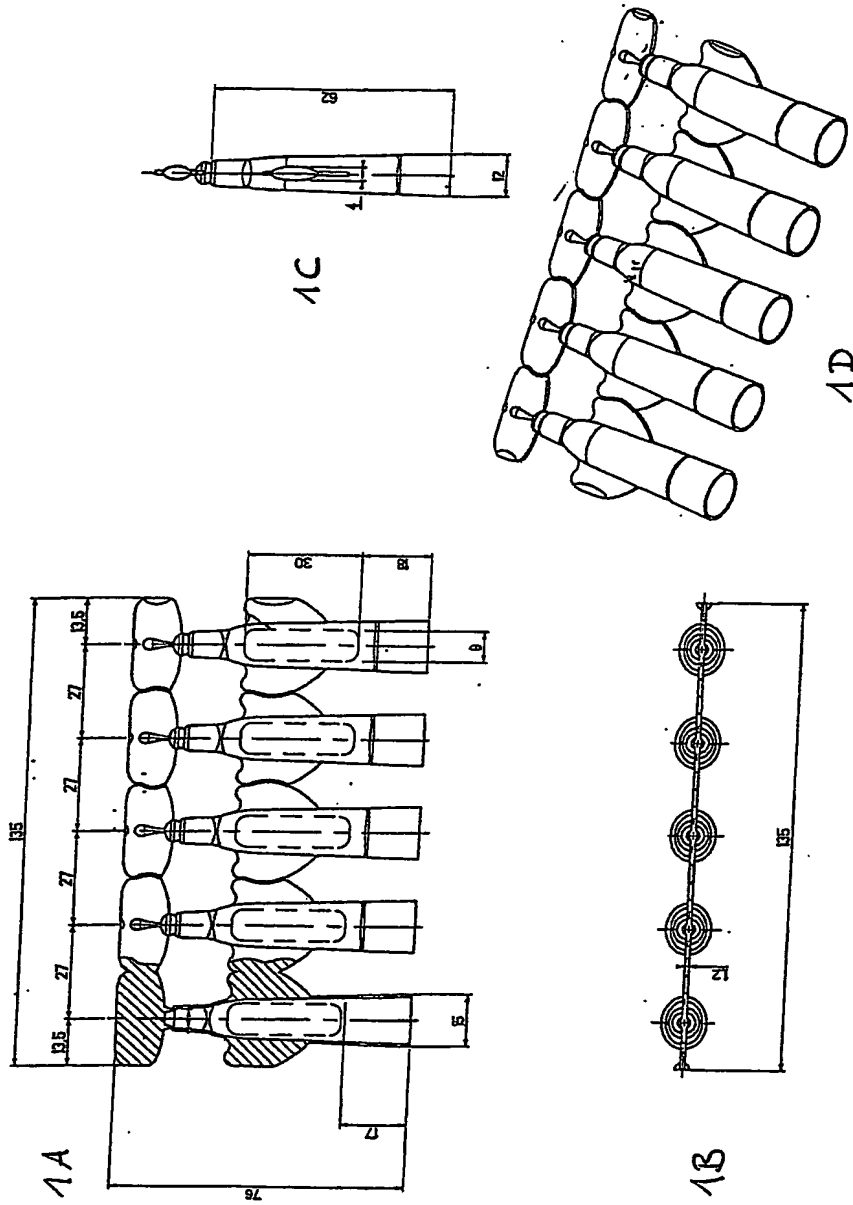
12. Behälter nach Anspruch 11,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er 2,9 bis 3,2 ml des Mittels enthält.

30

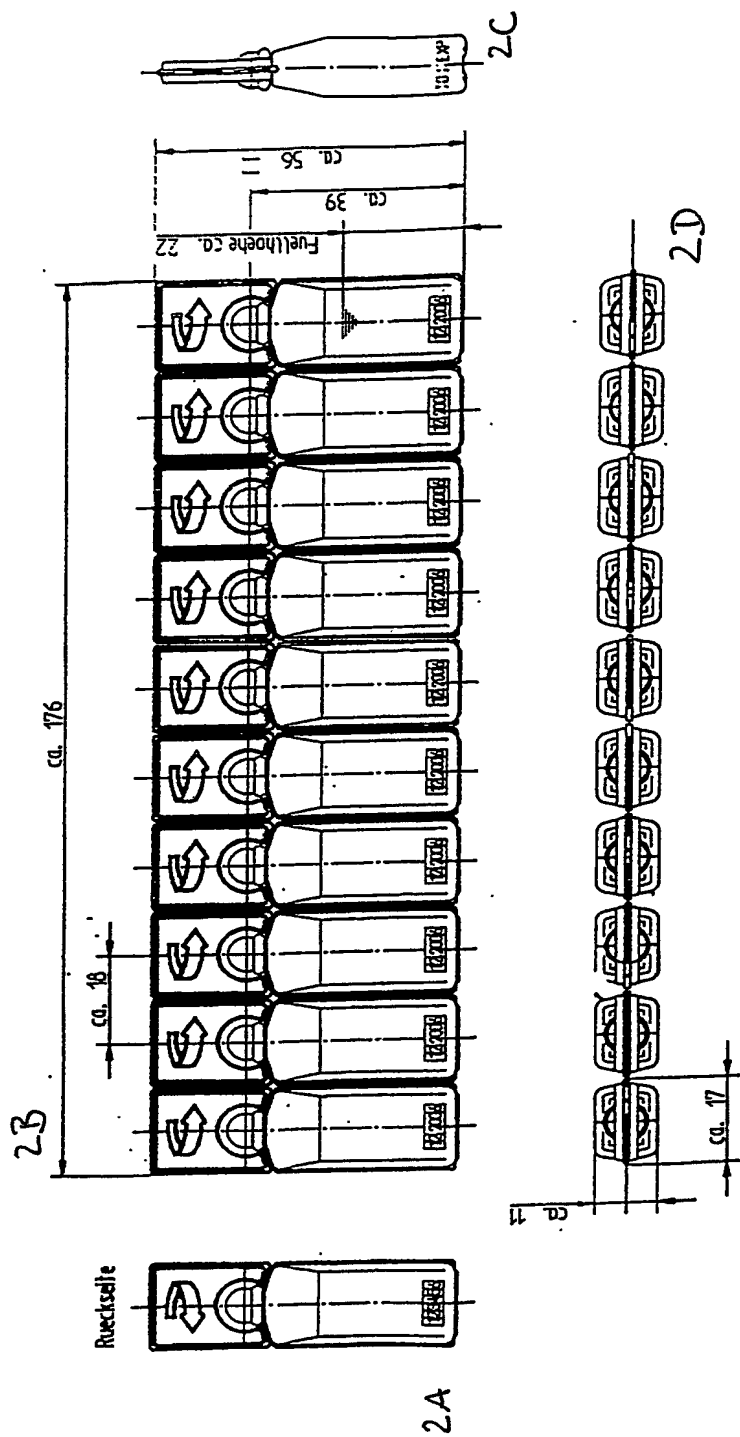
13. Behälter nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass das Mittel unter GMP-Bedingungen abgefüllt ist.
- 5 14. Behälter nach einem der vorliegenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er aus einem Kunststoff besteht.
- 10 15. Behälter nach Anspruch 14,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polystyrol  
oder einem Gemisch daraus besteht.
- 15 16. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 15,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er farblos ist.
- 20 17. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 15,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er farbig ist.
- 25 18. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 17,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er transparent ist.
- 30 19. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 17,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er nicht transparent ist.

20. Behälter nach einem der vorherigen Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er einen durch Drehen zu öffnenden Einwegverschluss an  
seinem Kopf aufweist.
- 5 21. Behälter nach einem der vorherigen Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass nach Öffnen das Mittel nur bei Anwendung von Druck austritt.
- 10 22. Behälter nach einem der vorherigen Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass er durch Bedruckung oder Prägung beschriftet ist oder/und mit  
einem Etikett versehen ist.
- 15 23. Anordnung von mehreren miteinander trennbar verbundenen  
Behältern nach einem der Ansprüche 1 bis 22.
24. Anordnung nach Anspruch 23,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
20 dass 5 Behälter miteinander trennbar verbunden sind.
- 25 25. Anordnung nach Anspruch 23,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass 10 Behälter miteinander trennbar verbunden sind.
26. Anordnung nach einem der Ansprüche 23 bis 25,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass sie in einen Aluminiumbeutel verpackt ist.

27. Anordnung nach Anspruch 26,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass der Beutel aus einer Aluminium enthaltenden lamierten Folie  
besteht und zusätzlich Polyethylen, Polyester oder/und Papier  
umfasst.
- 5
28. Anordnung nach Anspruch 26 oder 27,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass der Aluminiumbeutel bedruckt ist oder/und mit einem Etikett  
versehen ist.
- 10
29. Verpackungseinheit, umfassend mehrere Anordnungen nach einem  
der Ansprüche 23 bis 28.



Figur 1



Figur 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/E 03/12099

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4045 A61K7/48 A61J1/06 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P A61J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | EP 0 867 181 A (MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE)<br>30 September 1998 (1998-09-30)<br>examples<br>claims                           | 1-29                  |
| X          | US 6 281 241 B1 (ELSNER PETER)<br>28 August 2001 (2001-08-28)<br>examples   | 1-29                  |
| X          | DE 101 10 418 A (ASAT AG APPLIED SCIENCE & TECH) 12 September 2002 (2002-09-12)<br>cited in the application<br>the whole document | 1-29                  |
| X          | US 4 746 674 A (PIERPAOLI WALTER ET AL)<br>24 May 1988 (1988-05-24)<br>claims   | 1-29                  |
|            | -----<br>-/-  |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2004

Date of mailing of the international search report

04/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/L 03/12099

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | US 5 985 293 A (BRETON LIONEL ET AL)<br>16 November 1999 (1999-11-16)<br>claims    | 1-29                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP 03/12099

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0867181 A                              | 30-09-1998          | WO 9842333 A1              | 01-10-1998          |
|   |                     | EP 0867181 A1              | 30-09-1998          |
|   |                     | AU 750361 B2               | 18-07-2002          |
|   |                     | EP 0969831 A1              | 12-01-2000          |
|   |                     | JP 2001518923 T            | 16-10-2001          |
|   |                     | NZ 501321 A                | 27-04-2001          |
|   |                     | US 6007834 A               | 28-12-1999          |
|   |                     | AU 7333398 A               | 20-10-1998          |
| US 6281241 B1                             | 28-08-2001          | DE 19957710 A1             | 31-05-2001          |
|   |                     | AU 2838101 A               | 12-06-2001          |
|   |                     | CA 2392620 A1              | 07-06-2001          |
|   |                     | WO 0139771 A1              | 07-06-2001          |
|   |                     | EP 1235571 A1              | 04-09-2002          |
|   |                     | US 2002183377 A1           | 05-12-2002          |
| DE 10110418 A                             | 12-09-2002          | DE 10110418 A1             | 12-09-2002          |
|   |                     | WO 02069927 A1             | 12-09-2002          |
| US 4746674 A                              | 24-05-1988          | AT 77230 T                 | 15-07-1992          |
|   |                     | AU 5626786 A               | 24-09-1986          |
|   |                     | DE 3685696 D1              | 23-07-1992          |
|   |                     | DE 3685696 T2              | 14-01-1993          |
|   |                     | DK 522186 A                | 31-10-1986          |
|   |                     | WO 8605093 A2              | 12-09-1986          |
|   |                     | EP 0214254 A1              | 18-03-1987          |
|   |                     | JP 7078007 B               | 23-08-1995          |
|   |                     | JP 62502118 T              | 20-08-1987          |
| US 5985293 A                              | 16-11-1999          | FR 2751539 A1              | 30-01-1998          |
|   |                     | CA 2210674 A1              | 25-01-1998          |
|   |                     | DE 69720613 D1             | 15-05-2003          |
|   |                     | EP 0820766 A2              | 28-01-1998          |
|   |                     | JP 2986432 B2              | 06-12-1999          |
|   |                     | JP 10067648 A              | 10-03-1998          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen  
PCT/EP 03/12099

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/4045 A61K7/48 A61J1/06 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K A61P A61J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen :

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                 | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | EP 0 867 181 A (MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE)<br>30. September 1998 (1998-09-30)<br>Beispiele<br>Ansprüche                       | 1-29               |
| X          | US 6 281 241 B1 (ELSNER PETER)<br>28. August 2001 (2001-08-28)<br>Beispiele  | 1-29               |
| X          | DE 101 10 418 A (ASAT AG APPLIED SCIENCE & TECH) 12. September 2002 (2002-09-12)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>das ganze Dokument | 1-29               |
| X          | US 4 746 674 A (PIERPAOLI WALTER ET AL)<br>24. Mai 1988 (1988-05-24)<br>Ansprüche  | 1-29               |
| -/-        |  |                    |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Januar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/02/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Skjöldebrand, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | US 5 985 293 A (BRETON LIONEL ET AL)<br>16. November 1999 (1999-11-16)<br>Ansprüche                | 1-29               |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 03/12099

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |    | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |               | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|----|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| EP 0867181   | A  | 30-09-1998                    | WO                                | 9842333 A1    | 01-10-1998                    |
|  |    |                               | EP                                | 0867181 A1    | 30-09-1998                    |
|  |    |                               | AU                                | 750361 B2     | 18-07-2002                    |
|  |    |                               | EP                                | 0969831 A1    | 12-01-2000                    |
|  |    |                               | JP                                | 2001518923 T  | 16-10-2001                    |
|  |    |                               | NZ                                | 501321 A      | 27-04-2001                    |
|  |    |                               | US                                | 6007834 A     | 28-12-1999                    |
|  |    |                               | AU                                | 7333398 A     | 20-10-1998                    |
| US 6281241   | B1 | 28-08-2001                    | DE                                | 19957710 A1   | 31-05-2001                    |
|  |    |                               | AU                                | 2838101 A     | 12-06-2001                    |
|  |    |                               | CA                                | 2392620 A1    | 07-06-2001                    |
|  |    |                               | WO                                | 0139771 A1    | 07-06-2001                    |
|  |    |                               | EP                                | 1235571 A1    | 04-09-2002                    |
|  |    |                               | US                                | 2002183377 A1 | 05-12-2002                    |
| DE 10110418  | A  | 12-09-2002                    | DE                                | 10110418 A1   | 12-09-2002                    |
|  |    |                               | WO                                | 02069927 A1   | 12-09-2002                    |
| US 4746674   | A  | 24-05-1988                    | AT                                | 77230 T       | 15-07-1992                    |
|  |    |                               | AU                                | 5626786 A     | 24-09-1986                    |
|  |    |                               | DE                                | 3685696 D1    | 23-07-1992                    |
|  |    |                               | DE                                | 3685696 T2    | 14-01-1993                    |
|  |    |                               | DK                                | 522186 A      | 31-10-1986                    |
|  |    |                               | WO                                | 8605093 A2    | 12-09-1986                    |
|  |    |                               | EP                                | 0214254 A1    | 18-03-1987                    |
|  |    |                               | JP                                | 7078007 B     | 23-08-1995                    |
| US 5985293   | A  | 16-11-1999                    | JP                                | 62502118 T    | 20-08-1987                    |
|  |    |                               | FR                                | 2751539 A1    | 30-01-1998                    |
|  |    |                               | CA                                | 2210674 A1    | 25-01-1998                    |
|  |    |                               | DE                                | 69720613 D1   | 15-05-2003                    |
|  |    |                               | EP                                | 0820766 A2    | 28-01-1998                    |
|  |    |                               | JP                                | 2986432 B2    | 06-12-1999                    |
|  |    |                               | JP                                | 10067648 A    | 10-03-1998                    |